ITEM 213 : ANÉMIE

Anémie = diminution de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges conduisant à un défaut d'oxygénation des tissus.
Concentration d'hémoglobine (intra-érythrocytaire).
- Homme adulte : Hb < 13 g/dL.
- Femme adulte : Hb < 12 g/dL.
- Enfant < 6 ans : Hb < 11 g/dL.
- Enfant 6-14 ans : Hb < 12g/dL.
- Nouveau-né : Hb < 14 g/dL.
- Femme enceinte aux 1er et 3e semestre : Hb < 11 g/dL.
- Femme enceinte dès le 2d trimestre : Hb < 10,5 g/dL car hémodilution maximale.

ÉRYTHROPOÏÈSE

Définitions

Érythropoïèse : ensemble des mécanismes permettant, à partir d'un petit contingent de cellules souches médullaires, la production de plus de 200 milliards de globules rouges par jour à l'état basal.
L'érythropoïèse est sous le contrôle de facteurs intrinsèques et extrinsèques qui agissent via des récepteurs membranaires :
. Le plus important : l'érythropoïétine (EPO), hormone produite majoritairement par le rein (cellules tubulaires) sous le contrôle de l'hypoxie.
. Inhibiteurs : TNF (effet délétère de l'inflammation).
- Processus divisé en deux phases :
. Phase précoce d'engagement et de prolifération de progéniteurs érythroïdes (érythroblastes).
. Phase de différenciation des précurseurs érythroïdes jusqu'au stade de réticulocytes.
- Réticulocytes = cellules produites par énucléation des érythroblastes acidophiles. Quittent la MO pour gagner la circulation sanguine où ils maturent en 2 à 3 jours pour devenir des érythrocytes matures, cellules biconcaves de 7 µM de diamètre, anucléées, dépourvues de capacité de transcription et de traduction (ADN ou ARN).
- Globules rouges = cellules matures anucléée circulant pendant 120 jours avant d'être éliminés, principalement par le système macrophagique au niveau splénique, médullaire et hépatique (85% des GR) ou dans les vaisseaux (hémolyse physiologique intravasculaire, 15% des GR). Survie prolongée grâce à leur capacité de déformabilité ++. Toute altération de la déformabilité entraine une destruction prématurée ; (ex : sphérocytose héréditaire où les globules rouges sont piégés au niveau des cordons spléniques et détruits prématurément par les macrophages, entrainant une hémolyse intratissulaire chronique).
- Hémoglobine = constituant principal du globule rouge, permettant le transport d'oxygène aux tissus (95 % de son poids sec).
- Composition = tétramère de 4 chaînes de globine identiques deux à deux, chaque chaîne de globine du tétramère contient une molécule d'hème à laquelle est fixé un atome de Fer :
. Tétramère a2y2 prédominant à la naissance (hémoglobine fœtale HbF).
. Tétramère a2B2 (HbA) prédominant à partir de 3 mois.
. Chez l'adulte, on retrouve 95 % d'HbA, un taux résiduel < 1 % d'HbF et 2 à 3 % d'HbA2 correspondant à un tétramère a2δ2.

Physiopath

- Diminution quantitative de l'hb = augmentation du nombre de division des érythroblastes, à chaque mitose le volume cellulaire diminue, d'où la microcytose de ce type d'anémie puis leur hypochromie.
- Anomalies qualitatives de l'hb = altération de la fonction de transporteur d'O2.

PIÈGES

= Modification du Volume Globulaire Total (VGT) sans modification du Volume Plasmatique Total (VPT).

Fausse anémie par hémodilution	- Grossesse (à partir de T2). - Splénomégalie volumineuse. - Dysglobulinémie monoclonale à taux élevé (myélome IgA, macroglobulinémie de Waldenström). - Insuffisance cardiaque sévère.
Anémie masquée	- Hémoconcentration. - Panhypopituitarisme. - Déshydratation. - Hypothyroïdie. - Insuffisance surrénale chronique.

SYNDROME ANÉMIQUE

C — Signes liés à l'anémie

- Pâleur généralisée, cutanéo-muqueuse : variable, surtout nette au niveau sous-unguéal et conjonctival.
- Manifestations fonctionnelles hypoxiques (souvent révélatrices) :
. Asthénie inhabituelle (fatigabilité accrue).
. Dyspnée d'effort puis de repos.
. Vertiges, céphalées, acouphènes, mouches volantes.
. Tachycardie (palpitations), angor d'effort.
. Souffles cardiaques anorganiques (fonctionnel).

		Gravité	Sont des signes de mauvaise tolérance : - Dyspnée de repos/au moindre effort. - Tachycardie mal tolérée. - Angor. - Signes d'ischémie. - Vertiges/lipothymie. - Syndrome confusionnel. - Hypotension/instabilité hémodynamique.
		Signes étiologiques	- Fièvre : contexte infectieux ou inflammatoire. - Pâleur, ictère, splénomégalie : anémie hémolytique. - Urines foncées +/- « rouge porto », syndrome pseudogrippal : hémolyse intravasculaire. - Signes de sidéropénie (muqueuses, phanères, perlèche) : carence martiale. - Ascite, circulation collatérale abdominale, hépatosplénomégalie : cirrhose. - Glossite, troubles neurologiques : carence en vitamine B12. - Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux : insuffisance médullaire qualitative ou quantitative par thrombopénie centrale associée. - ADP, splénomégalie : hémopathie maligne.
		Situations d'urgences	Grande urgence : anémie mal tolérée avec instabilité hémodynamique, quel que soit son mécanisme. Deux mécanismes particuliers sont des urgences : - Hémorragie aiguë, extériorisée ou non. - Hémolyse aiguë sur déficit en G6PD ou immunologique ou mécanique ou fébrile (paludisme). L'urgence peut aussi être liée à la maladie causale : une crise vaso-occlusive (CVO) sévère chez un patient drépanocytaire peut mettre en jeu le pronostic vital (syndrome thoracique aigu).
	Bio		- NFS avec étude de la morphologie des GR. - Numération des réticulocytes si anémie normo ou macrocytaire (non nécessaire dans les anémies microcytaires par carence martiale évidente, car sera arégénérative). - Selon le contexte : bilan inflammatoire, bilan hépatique, bilan d'hémolyse, bilan martial, groupage sanguin…
ÉTIOLOGIES	Anémie centrale		= Arégénérative = taux de réticulocytes normal ou < 120 G/L : défaut d'érythropoïèse, insuffisance de production médullaire. - Aplasie médullaire (idiopathique, chimiothérapie…) : disparition des CSH de la moelle osseuse/anémie arégénérative est accompagnée d'une baisse des autres lignées sanguines (pancytopénie). - Erythroblastopénie pure : disparition isolée des progéniteurs érythroblastiques de la moelle osseuse/l'anémie est profondément arégénérative (< 10 G/L) et isolée. - Dysmyélopoïèse 2^{ndr} à une carence en vitamine B12, en folate ou en fer. - Dysmyélopoïèse primitive : syndrome myélodysplasique (état préleucémique). - Envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques anormales (leucémie, lymphome, myélome…) ou extrahématopoïétiques (métastases de cancer). - Anomalie de structure de la moelle osseuse : myélofibrose. - Stimulation hormonale diminuée : déficit en EPO ou autres hormones. - Présence d'inhibiteurs de l'érythropoïèse : TNF (inflammation)…
	Anémie périphérique		= Régénérative = taux de réticulocytes > 120 G/L : raccourcissement de la durée de vie dans le compartiment circulatoire à érythropoïèse est alors stimulée pour compenser cette perte avec augmentation de la production des réticulocytes. - Après pertes sanguines aiguës : hémorragie digestive… - Régénération après anémie centrale : chimiothérapie… - Hémolyse pathologique : . Cause extracorpusculaire : présence Ac anti-érythrocytes. . Cause corpusculaire : fragilité excessive de l'hématie. . Anomalie de mb, système enz ou d'Hb) : anémie hémolytique constitutionnelle +++. . Hémoglobinurie paroxystique nocturne : anémie hémolytique acquise (la seule).
	Mixte		= Multifactorielle (non régénérative) : - Cirrhose. - Insuffisance rénale. - Cancer. - Endocrinopathie…

ANÉMIE MICROCYTAIRE

= Défaut de synthèse de l'hémoglobine à l'origine d'une microcytose : VGM < 80 fl chez l'adulte ou < 72 fl chez l'enfant.
- Anémie d'origine centrale donc arégénérative.
- 3 causes principales : carence martiale (déficit en fer vrai), états inflammatoires chroniques (déficit en fer fonctionnel), hémoglobinopathies (thalassémies).
- Réalisation d'un bilan biologique de carence martiale lors de la découverte d'une anémie microcytaire est indispensable.

ANÉMIE FERRIPRIVE

= Cause la plus fréquente d'anémie : touche 1/4 de la population mondiale.
- Secondaire à la baisse de la synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la MO par défaut de fer.
- Chez le sujet sain, il y a peu d'absorption et peu de perte (1 mg/j chez l'H, 2 mg/j chez la F non ménopausée), car la majorité du fer utilisé par l'érythropoïèse provient du recyclage du fer contenu dans les globules rouges sénescents.

RAPPEL :
- Fer total = 4 à 5 g : . 80 % sous forme héminique : hémoglobine, myoglobine, cytochrome, peroxydase, catalase.
. 20 % sous forme non héminique : réserve (ferritine, hémosidérine) ou sérique (transferrine).

→ Répartition : hémoglobine (10 ml de sang = 5 mg de fer) et ferritine (hépatocytes, macrophages, érythroblastes).
- Recyclage du fer des GR sénescents par les macrophages = 25 à 30 mg/j.
- Pertes quotidiennes physiologiques = 1 mg/j chez l'homme et la femme ménopausée, 2 mg/j chez la femme en période d'activité génitale (non ménopausée) : urines, selles, sueur, phanère, desquamation cellulaire ± menstruations.
- Apports alimentaires = 10 à 25 mg : absorbé à 10-20 %, au niveau du duodénum, sous forme héminique ou non.
- Absorption : . Captation au pôle apical des entérocytes et internalisation par la DMT1.
. Stockage dans les entérocytes sous forme de ferritine ou relargage grâce à la ferroportine.
. Régulation par l'hepcidine synthétisée par le foie : inhibe la ferroportine et la DMT1.
- Transport par la transferrine : en situation de carence ou besoins augmentés, la transferrine délivre rapidement le fer (↘ taux de saturation, ↗ taux d'absorption) et la synthèse de transferrine augmente.
- Stockage macrophagique au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse = 600 mg chez la femme et 1200 mg chez l'homme : ferritine (rapidement disponible) et hémosidérine (plus lentement disponible).
- Besoins augmentés : grossesse (= 8 à 10 mg/j : ↗ absorption intestinale et utilisation des réserves), croissance.
- Carence : ↘ ferritine → ↗ transferrine, ↗ CFT, ↘ CST → ↘ fer sérique → microcytose → anémie → hypochromie.

C

- Anémie souvent bien tolérée, car d'installation très progressive.
- Signes de sidéropénie : perte de cheveux, perlèche, anomalie des ongles (koïlonychie) +/- syndrome des jambes sans repos.
- Pas d'autre symptomatologie d'ordre hématologique : ni purpura, ni fièvre, ni ADP.
- Troubles du comportement alimentaire (PICA) qui disparaissent après traitement de la carence.
- Parfois, carence martiale découverte lors d'un hémogramme systématique.

Bio

NFS

- Anémie souvent marquée (Hb parfois < 60 g/dL), microcytaire, hypochrome (CCMH < 32 g/dL).
- Thrombocytose modérée réactionnelle parfois associée (jusqu'à 800 G/L).
- Numération des réticulocytes inutile.
- Nombre des leucocytes normal.

Bilan martial

= Très anormal, doit être réalisé avant tout traitement : ferritine seule ou fer sérique + 2e examen.
- Fer sérique ↘↘ < 11 µmol/L + ↗ Capacité totale de fixation de la transferrine > 70 µmol/L.
ou ↘ Coefficient de saturation de la transferrine (fer sérique/CFT) < 20 %.
ou ↗ Transferrine (sidérophiline) > 4 g/L.
- Ferritine sérique ↘↘ < 20 µg/L chez la femme ou < 30 µg/L chez l'homme ou femme ménopausée.

→ Ferritine est 1er paramètre à diminuer en cas de sidéropénie et le dernier à se normaliser après ttt.
→ Une diminution de ferritine est suffisante pour poser le diagnostic de carence martiale +++ (les autres paramètres ne sont alors pas nécessaires).
→ Une ferritine normale avec un syndrome inflammatoire associé n'exclut pas une carence en fer en raison de l'augmentation non spécifique de la ferritine qui en résulte (c'est dans cette situation que les autres paramètres et le bilan inflammatoire sont nécessaires).
→ DG POSITIF : FERRITINE SEULE en 1re intention.

Étiologie

Hémorragie chronique

= Distillante, parfois occulte : cause principale chez l'adulte.
- Chez la femme jeune : principalement saignement gynécologique.
- Chez l'homme et la femme ménopausée : principalement saignement digestif (recherche de sang souvent décevante donc explorations endoscopiques indispensables + rechercher cause favorisante comme AINS, anticoagulants, maladie de Willebrand).

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="2"></td><td>Défaut d'apport</td><td>- Carence d'apport (rare) : nourrisson, femme jeune avec grossesses rapprochées ou gémellaires, dénutrition.
- Carence d'absorption : gastrectomie (couplée à une carence en vitamine B12), résection étendue du grêle, maladie cœliaque, maladie de Crohn étendu, maladie de Whipple, consommation de thé, prise médicamenteuse (IPP au long cours), infection chronique à Helicobacter pylori.
- Autre : . Psychiatrique : syndrome de Lasténie de Ferjol (saignées cachées).
. Géophagie, parasitose (ankylostome), hémolyse intravasculaire chronique.
. Hémosidérose pulmonaire chez l'enfant.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>Sel de fer ferreux</td><td>= 100 à 200 mg/j par voie orale chez l'adulte, pendant une durée minimale de 3 mois.
- EI : selles noires, nausées (↘ si prise au cours des repas).
- Éviter la consommation importante de thé ou la prescription de gels d'alumine (↘ absorption fer).
- Traitement étiologique : retrait d'un stérilet, ablation d'un polype.
- Crise réticulocytaire 7-10 jrs après le début de la supplémentation, gain d'Hb de 10 g/L par semaine.
- NFS de contrôle à 2 et 3 mois : normalisation du fer sérique et de l'Hb en 1 mois.
- NFS + bilan martial à 3 mois : normalisation de la ferritinémie est le critère d'arrêt du ttt.
- Échecs du traitement : non-compliance au traitement, défaut d'absorption du fer oral (MICI), autre pathologie associée (sd thalassémique).</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Supplémentation parentérale (Veinofer®) si voie orale impossible ou inefficace (maladie rénale, maladie cœliaque, rares formes de trouble constitutionnel de l'absorption orale du fer (IRIDA), en urgence en pré-opératoire).
- Transfusion sanguine : seulement si mauvaise tolérance clinique (exceptionnellement nécessaire) ou situations d'urgence vitale (cardiopathie ischémique décompensée).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">INFLAMMATION</td><td colspan="2">= Synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNFα, INF-γ) : anémie par inhibition de l'érythropoïèse, séquestration macrophagique du fer (carence martiale relative) et diminution de synthèse et d'action de l'EPO.
- Maladie systémique : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, Horton…
- Néoplasie : tumeur solide ou hémopathie maligne.
- Infection : endocardite infectieuse, abcès profond, tuberculose, brucellose…</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td>- Anémie : modérée, normochrome normocytaire, puis hypochrome microcytaire après 6 à 8 semaines.
- Polynucléose neutrophile et thrombocytose fréquente.
- Syndrome inflammatoire biologique : ↗ CRP, ↗ fibrinogène, ↗ α2-globulines.
- Bilan martial : fer sérique avec ↗ ferritinémie, ↘ CFT et ↘ transferrine (mais peuvent être normaux au début).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">HÉMOGLOBINOPATHIE</td><td colspan="2">- Répartition géographique : . Pourtour méditerranéen : b thalassémie.
. Afrique : α-thalassémie, hémoglobinose C.
. Asie : α-thalassémie, thalassémie, hémoglobinose E.
- Anémie sévère à la naissance ou dans la 1re année de vie, contexte familial évocateur : thalassémie majeure.
- Découverte fortuite d'une microcytose nette avec ou sans anémie : thalassémie mineure.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td>- Anémie souvent très discrète, voire absente (hors thalassémie majeure, diagnostiquée dès l'enfance).
- Microcytose importante avec VGM à 55-70 fl.
- Normochrome ou hypochrome.
- Nombre de GR légèrement augmenté : micropolycytémie ou pseudo-polyglobulie.
- Taux de réticulocytes et bilan martial normaux.
- Anomalies morphologiques des GR.
- Électrophorèse de l'hémoglobine (après exploration/correction d'une éventuelle carence martiale) : diagnostic.
→ en dehors d'un contexte familial spécifique, l'électrophorèse de l'Hb n'est pas un examen de 1re intention.</td></tr>
<tr><td colspan="2">AUTRE</td><td colspan="2">- Déficit en vitamine B6 : alcoolisme surtout.
- Anémie sidéroblastique constitutionnelle : généralement transmission liée à l'X.
- Saturnisme : intoxication chronique au plomb.</td></tr>
</table>

ANÉMIE NORMOCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE

<table>
<tr><td colspan="2">ANÉMIE MULTIFACTORIELLE</td><td colspan="3">= Symptôme d’une maladie générale : exploration limitée.
- État inflammatoire aigu ou subaigu.
- Hépatopathie.
- Insuffisance rénale chronique (par déficit en EPO/surtout si clairance de créatinine < 30 mL/mm).
- Pathologie endocrinienne : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne.
→ Bilan systématique : bilan inflammatoire, bilan hépatique, bilan rénal, TSH ultra-sensible ± dosage du cortisol si orientation clinique.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">CAUSE CENTRALE</td><td colspan="4">→ Une anémie centrale ne peut pas faire perdre plus de 1/120e (temps de demi-vie) de l’Hb/jour : ↘ < 0,1 g/dL/jour.
- Myélogramme +/- caryotype nécessaire si bilan étiologique précédent négatif ou si anomalies de NFS évoquant une hémopathie.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Moelle osseuse normale ou pauvre à l’aspiration</td><td rowspan="3">Érythroblastopénie isolée</td><td colspan="2">= Érythroblastes < 5 % avec autres lignées médullaires non atteintes : rare.
- Présentation : anémie arégénérative (réticulocytes < 10 G/L) ± signes d’hémolyse.</td></tr>
<tr><td>Enfant</td><td>- Constitutionnelle : maladie de Blackfan-Diamond (rare).
- Infection virale à parvovirus B19 (tableau d’hémolyse chronique sous-jacente : drépanocytose, sphérocytose héréditaire…)</td></tr>
<tr><td>Adulte</td><td>- Médicaments.
- Maladie auto-immune.
- Cancer digestif.
- Syndrome lymphoprolifératif.
- Thymome.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Frottis médullaire globalement pauvre en cellule</td><td>→ Non interprétable : nécessite une BOM.
- Échec du prélèvement médullaire.
- Moelle pauvre : aplasie médullaire (pancytopénie), myélofibrose (myélémie et érythroblastes circulants, dacryocytes).</td></tr>
<tr><td>Moelle richement cellulaire</td><td colspan="3">- Cellules hématopoïétiques : . Blastes : leucémie aiguë.
. Plasmocytes pathologiques : myélome multiple.
. Lymphocytes matures : leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytique selon l’existence d’une lymphocytose sanguine.
. Cellules lymphomateuses : lymphome malin.
- Cellules hématopoïétiques dysplasiques : syndrome myélodysplasique.
- Cellules non hématopoïétiques : métastase de néoplasie solide (sein, rein, thyroïde, prostate).</td></tr>
</table>

ANÉMIE NORMOCYTAIRE RÉGÉNÉRATIVE

RÉGÉNÉRATION MÉDULLAIRE	= Contexte souvent évident : . Sortie d'aplasie médullaire : chimiothérapie… . Début de traitement d'une anémie arégénérative d'origine carentielle…
ANÉMIE POST-HEMORRAGIQUE AIGUË	= Perte de sang total (perte d'une partie de la masse sanguine totale) : hématocrite constant. - Signes cliniques : discret (hémorragie non extériorisée) jusqu'à l'état de choc hémorragique (tachycardie, polypnée, vasoconstriction cutanée et rénale). - NFS sous-estime pendant les premières heures l'importance de la perte globulaire. - Apparition d'une anémie après quelques heures : normocytaire, proportionnelle à la perte sanguine. - Augmentation du taux de réticulocytes 3 à 5 jours après l'hémorragique aiguë. → vérifier l'absence de carence martiale 2ndr par NFS + bilan martial à 4-6 semaines.

HÉMOLYSE

C	= Destruction des GR avec raccourcissement de leur durée de vie (de 120 jrs). - Hémolyse chronique ou subaiguë = intratissulaire (macrophages spléniques) : pâleur, ictère, splénomégalie. - Hémolyse aiguë = intravasculaire : fièvre, douleur lombaire/abdominale, hypotension/choc, diarrhée, nausées, hémoglobinurie (urines « rouge Porto ») avec risque d'insuffisance rénale aiguë, ictère retardé (< 48 h).
Bio	- Bilan d'hémolyse : ↗ bilirubine libre, haptoglobine basse ou effondrée (le plus sensible), ↗ LDH et fer sérique. → L'haptoglobine fixe l'Hb libre : synthèse hépatique, augmentée en cas de syndrome inflammatoire (faux négatif). - NFS avec frottis sanguin : anémie d'importance variable, normocytaire (parfois modérément macrocytaire du fait de la réticulocytose), parfois accompagnée d'une érythromyélémie. Il sera précisé une recherche d'anomalies morphologiques des GR sur frottis sanguin une recherche de plasmodium. Les 3 anomalies cytologiques systématiquement recherchées dans un contexte d'urgence sont : schizocytes, drépanocytes et plasmodium. En cas de fièvre : rechercher immédiatement hémocultures + recherche de Plasmodium. - Test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) systématique : recherche d'Ac anti-érythrocytaire fixés sur les GR.

Principales manifestations cliniques/biologiques

	Hémolyse intravasculaire	Hémolyse intratissulaire
Survenue	Souvent brutale (ex. : déficit en G6PD)	Souvent subaiguë/chronique (ex. : sphérocytose héréditaire)
Ictère à bilirubine libre	Retardé	+++
Splénomégalie	±	+++
Douleurs lombaires Insuffisance rénale	+ à +++	-
Hémoglobinurie (urines porto)	+++	-
Réticulocytose	Retardée dans les formes aiguës	+++

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE D' ORIGINE EXTRACORPUSCULAIRE

Immunologique

- Test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) positif.
- Étude immunohématologique : nature de l'Ac (IgG ou IgM/complément), titre, optimum thermique (Ac chaud ou froid).

Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Auto-Ac chauds (80 %)

= IgG anti-Rhésus à activité optimale à 37°.
- Idiopathique.
- Hémopathie lymphoïde maligne : LLC…
- Maladie auto-immune : lupus…
- Tumeur ovarienne.
- Infection virale.
- α-méthyldopa ou levodopa.

TTT
- 1re intention : corticoïdes.
- 2de intention : splénectomie ou rituximab.
- Supplémentation en folates associée.

Auto-Ac froids (20 %)

= IgM anti-I ou anti-i à activité optimale à 4° : Coombs type complément.
- Maladie des agglutinines froides : hémolyse chronique avec poussées d'hémolyse et acrocyanose au froid.
- Infection : . Virale : EBV, CMV, VIH.
  . Bactérienne : *Mycoplasma pneumoniae.*
- Hémopathie lymphoïde maligne (LNH), parfois de révélation tardive.

TTT
- Réchauffement/éviction du froid.
- Rituximab possible en cas de maladie des agglutinines froides.
→ Splénectomie et corticoïdes inefficaces.
- Supplémentation en folates associée.

<table>
<tr><td rowspan="6">ANÉMIE HÉMOLYTIQUE D' ORIGINE INTRACORPUSCULAIRE</td><td rowspan="3"></td><td>Immuno-allergique</td><td colspan="3">= Auto-Ac actif seulement en présence du médicament : test direct positif et indirect négatif.
= Sensibilisation par un médicament avec formation d'un complexe Ag-Ac.</td></tr>
<tr><td>Allo-immune</td><td colspan="3">- Allo-immunisation post-transfusionnelle.
- Allo-immunisation materno-fœtale.</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Mécanique</td><td colspan="4">- Il existe un obstacle au flux sanguin et les GR se fragmentent au contact de cet obstacle.
- Frottis sanguin : présence de schizocytes (= GR fragmentés).
- Test de Coombs direct négatif.</td></tr>
<tr><td>Micro-angiopathie thrombotique</td><td colspan="3">= Avec thrombopénie, fièvre et troubles neurologiques et/ou insuffisance rénale.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (chez l'adulte surtout) : déficit sévère en ADAMTS13 par mutation ou acquise (Ac anti-ADAMST13).
- Syndrome hémolytique et urémique : post-diarrhéique (chez l'enfant surtout : shiga-toxine de E. coli O157:H7) ou sans diarrhée (chez l'adulte).
- Autre : quinine, gemcitabine, ciclosporine, cancer, HTA maligne, maladie auto-immune…</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td colspan="3">- Hémolyse sur valve native (calcifiée) ou mécanique (surtout en cas de désinsertion).
- Circulation extracorporelle…</td></tr>
<tr><td colspan="2">Infectieuse</td><td colspan="3">- Paludisme.
- Septicémie (notamment à Clostridium perfringens).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Toxique</td><td colspan="3">- Contexte évocateur : venin de serpent, champignon vénéneux.
- Intoxication : plomb (saturnisme), cuivre (maladie de Wilson), hydrogène arsénié.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Anomalie de membrane</td><td rowspan="3">Sphérocytose héréditaire</td><td colspan="4">= Maladie de Minkowski-Chauffard : cause corpusculaire la plus fréquente en France.
- Transmission autosomique dominante +++ (il existe des formes récessives et de novo).
- Hémolyse intrasplénique chronique avec triade (anémie, SMG, ictère).
- Contexte familial.</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="3">- Généralement chez l'enfant : . Splénomégalie et ictère constants.
. Hémolyse variable, chronique, avec poussée.</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="3">- Anémie souvent modérée ± compensée, grande hyperréticulocytose, VGM normal.
- Sphérocytes au frottis sanguin (non spécifiques, aussi dans hémolyses immuno).
- Dg positif : cytométrie en flux après marquage des GR à l'éosine 5-malmeimide (EMA) : test cytométrique mettant en évidence la perte de protéines membranaires.
+/- Ektacytométrie (quantification de la déformabilité membranaire et test de résistance).</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="3">- Splénectomie améliore les formes symptomatiques.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN)</td><td colspan="4">= Maladie de Marchiafava-Micheli = déficit en protéine membranaire protégeant de la lyse par le complément (ancre GPI : CD55/59) : maladie très rare de l'adulte, seule hémolyse corpusculaire acquise.</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="3">- Poussées d'hémolyse aiguë nocturne (par baisse du pH sanguin) : urines porto du matin typiques.
- Orientation diagnostique :
• Hémolyse intravasculaire chronique.
• Test Coombs négatif.
• Douleurs abdominales/musculaires.
• Complications thrombotiques fréquentes.
- Diagnostic positif : déficit d'expression des molécules à ancre GPI à la surface des cellules sanguines en cytométrie en flux.</td></tr>
<tr><td>Complications</td><td>- Aplasie médullaire.
- Thrombose veineuse (Budd-Chiari ++).</td><td>- Susceptibilité aux infections.
- Leucémie aiguë myéloïde (rare).</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="3">- Neutropénie et thrombopénie associées dans 30 % des cas.
- Immunophénotypage des GR/leucocytes sanguins : population déficitaire en CD55/59.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="3">- Ac monoclonal anti-protéine C5 du complément : eculizumab.
- Allogreffe de moelle osseuse en cas de complication sévère.
- Anticoagulation au long cours en prévention 2ndr après accident thrombotique.
- Contre-indication aux œstroprogestatifs (risque majoré de thrombose).</td></tr>
<tr><td colspan="5">- Elliptocytose héréditaire (rare).</td></tr>
</table>

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE D'ORIGINE INTRACORPUSCULAIRE	*Anomalie enzymatique*	Déficit en G6PD	= Favisme : la plus fréquente dans le monde, transmission liée à l'X, prédominance masculine. - Touche plus 400 millions de personnes : Afrique, bassin méditerranéen, Asie. - Atteinte des hommes (les femmes hétérozygotes étant vectrices).	
			C	- Poussées d'hémolyse aiguë d'intensité variable, parfois sévère - Induites par un agent oxydant : médicament (quinine), aliment (f.èves), infection (fièvre, hépatite virale)…
			PC	- Au cours des crises : hémolyse intravasculaire aiguë (douleurs lombaires ou abdominales atypiques +/- choc oligo-anurique). - À distance d'une crise : NFS normal puisque l'hémolyse ne survient qu'en cas d'exposition du GR à un stress oxydatif aigu. Diagnostic : dosage activité G6PD en dehors des crises, car réticulocytose qui apparaît dans les jours qui suivent l'hémolyse peut normaliser artéfactuellement le dosage (le taux d'enz étant toujours plus élevé dans les réticulocytes).
		Déficit en pyruvate kinase (PK)		= Transmission autosomique récessive : plus rare, diagnostic pédiatrique. - Hémolyse chronique variable, avec taux de PK sérique abaissé. - Diagnostic : dosage de l'activité enzymatique en dehors des crises. - Étude en biologie moléculaire : identifier la/les mutation(s) en cause dans les formes sévères ou douteuses. - TTT : transfusion, splénectomie à discuter en cas de destruction splénique des GR.
	Anomalie de l'hémoglobine	Syndrome thalas-sémique	= Anomalie quantitative de synthèse des chaînes α ou β : transmission autosomique récessive. - Hémolyse intramédullaire (peu/arégénérative) et périphérique, microcytose. - Électrophorèse de l'Hb : anomalie des taux d'HbA1 (α2β2 = 99 %), HbA2 (α2δ2 < 3 %) et HbF (α2γ2 < 1 %) ± Hb anormales (Hb Bart, HbH) → en l'absence de carence martiale (↘ l'HbA2).	
			α-thalassémie	= Rare : retrouvée surtout en Asie, pourtour méditerranéen et Afrique noire. - Anasarque de Bart (4 mutations) = Hb Bart (γ4) : non viable (*hydrops fœtalis*). - α-thalassémie majeure (3 mutations) ou hémoglobinose H = HbH (β4) : anémie profonde dès la naissance, peu/arégénérative, splénomégalie. - α-thalassémie mineure (2 mutations) = ↘ faible HbA2 : microcytose isolée. - α-thalassémie silencieuse (1 mutation) : EHb normale, microcytose modérée.
			β-thalassémie	= Beaucoup plus fréquente : pourtour méditerranéen, Moyen/Extrême- Orient. - β-thalassémie majeure = maladie de Cooley (homozygote) = absence totale d'HbA, remplacé par l'HbF > 50 % : anémie franche dès 3 mois, splénomégalie. - β-thalassémie mineure (hétérozygote) = ↗ HbA2 > 3,5 % : microcytose isolée.
			Thalassémie majeure	- Déglobulisation aiguë : notamment centrale après infection parvovirus B19. - Déformations osseuses et trouble de la croissance staturo-pondérale par hyperplasie de la moelle osseuse. - Hépatosplénomégalie. - Hémochromatose 2ndr post-transfusionnelle. - Lithiase pigmentaire : risque de colique hépatique.
				TTT : - Soutien transfusionnel. - Chélateur du fer : déféroxamine (Desféral®) SC, déférasirox (Exjade®) *po.*
		Drépanocytose	= Mutation de la chaîne β de la globine, autosomique récessive : en Afrique Noire surtout. - Entraîne une polymérisation de l'hémoglobine S (anomalie qualitative), notamment en situation d'hypoxémie, avec déformation du GR en faucille (anémie falciforme) → thrombose et hémolyse chronique dès l'enfance. - Seuls les homozygotes sont symptomatiques, dès l'enfance.	
			C	- Splénomégalie chez l'enfant, puis asplénie fonctionnelle sans splénomégalie à l'âge adulte. - Sub-ictère cutanéo-muqueux. - Syndrome anémique discret. → Toute crise douloureuse chez un sujet noir est suspecte de crise drépanocytaire.
			PC	- NFS : anémie profonde (7-9 g/dL), hémolytique normochrome, normocytaire, régénérative. - Frottis : drépanocytes, anisopoïkilocytose, polychromatophilie, ponctuation basophile. - EHb : HbS > 50 % (jusqu'à 100 %), absence d'HbA1 et ↗ de l'HbF > 5 %.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE D' ORIGINE INTRACORPUSCULAIRE	*Anomalie de l' hémoglobine*	Drépanocytose	*Complication*	*Aiguë*	Crise vaso-occlusive (CVO)	= Douleurs très intenses, d'apparition brutale. - Ostéo-articulaire le plus souvent : extrémités chez l'enfant, lombalgies et torticolis chez l'adolescent. - Syndrome thoracique aigu : fièvre, hypoxie, anomalies Rx des bases. - Abdominale : tableau abdominal aigu pseudo-chirurgical. → Facteur déclenchant : chaud (fièvre, chaleur), froid (baignade, hiver), infection, déshydratation, hypoxie (altitude, avion), stress.
						- Accident vaso-occlusif : AVC ischémique, infarctus pulmonaire, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, OACR, priapisme… - Déglobulisation aiguë : . Périphérique par hémolyse ou séquestration splénique. . Centrale par érythroblastopénie : parvovirus B19. - Asplénie fonctionnelle : infection à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus*) ou à d'autres germes (salmonelle, staphylocoque, *E. coli*…)
				Chronique		- Enfant : retard staturo-pondéral, retard pubertaire, séquelle psychologique. - Adulte : séquelles neurologiques (post-AVC), oculaires (rétinopathie proliférante), cardio-pulmonaires (HTAP, cardiomyopathie dilatée), pulmonaires (TVO/TVR), IRC, lithiase biliaire, ulcère de jambe, impuissance, fausse couche.
			TTT de crise			→ Hospitalisation : fièvre > 38,5°, crise hyperalgique ou ne cédant pas après 24 h, anémie majeure, complication grave = neurologique, oculaire, priapisme ou syndrome thoracique. - Antalgique, palier 3 si nécessaire. - Réchauffement, hyperhydratation alcaline, oxygénothérapie. - Transfusion, voire saignée-transfusion. - Erythraphérèse : . En urgence si AVC, thrombose rétinienne ou priapisme. . Différé si accident vaso-occlusif persistant. - Antibiothérapie active sur le pneumocoque si fièvre > 38,5°.
			TTT de fond			- Hydroxyurée. - Saignée-transfusion, voire érythraphérèse. - Asplénie : . Vaccin anti-pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus*. . Antibioprophylaxie pneumococcique : Oracilline® en continu chez l'enfant. - Surveillance 1 fois/an : échographie cardiaque et abdominale, Rx ostéo-articulaires, FO, protéinurie et EFR + Doppler transcrânien chez l'enfant.
			Forme hétérozygote			= HbS < 50 % : asymptomatique. - Sauf si associé à une β-thalassémie (S/β) ou une hémoglobinose C (S/C) = forme hétérozygote composite.
		Mesures communes				- Supplémentation systématique en vitamine B9 (Spéciafoldine® 1 cp/j) pendant 10 jours/mois. - Vaccination contre l'hépatite B. - Conseil génétique : diagnostic prénatal, enquête familiale. - Allogreffe de cellules souches à discuter dans les formes très sévères (et si donneur familial). → Ne nécessite pas de supplémentation en fer : récupération par circuit fermé.

ANÉMIES MACROCYTAIRES

À ÉLIMINER

- Hypothyroïdie *(macrocytose modérée)*.
- Alcoolisme chronique, cirrhose.
- Médicaments : chimiothérapie (alkylant, hydroxyurée, MTX), sulfamides, antiépileptiques, antirétroviraux…

→ L'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale ou la cirrhose n'expliquent pas à elle seule un VGM > 100 fl.

CARENCE EN VITAMINE B12

= Cobalamine : vitamine indispensable à la synthèse de thymidine pour l'ADN, ainsi qu'au fonctionnement de la méthylmalonylmutase (accumulation d'acide méthylmalonique en cas de carence : à l'origine des signes neurologiques).
- Présent exclusivement dans les produits animaux : viande, poisson, abats, œufs, laitage.
- Absorbé au niveau de l'iléon terminal, associé au facteur intrinsèque sécrété par les cellules fundiques gastriques.
- Réserves principalement hépatiques de 4 ans.

C

- Anémie macrocytaire arégénérative : d'intensité variable, généralement bien tolérée.
- Glossite de Hunter = glossite atrophique vernissée : langue lisse, dépapillée, plaques érythémateuses saillantes et sèches, avec troubles sensitifs à l'absorption de mets chauds ou épicés (inconstant).
- Troubles digestifs (parfois au 1er plan) : douleurs abdominales, diarrhées, constipation.
- Signes cutanés : peau sèche, fragile, ongles et cheveux cassants, hyperpigmentation des paumes/plantes, ictère, vitiligo.
- Signes neurologiques (variable) : déficit sensitivomoteur périphérique (paresthésie, aréflexie, multinévrite, ataxie), voire sclérose combinée de la moelle avec quadriparésie associée à une incontinence (syndrome pyramidal + cordonal postérieur bilatéral, irréversible).
- Manifestations neuropsychiques (parfois au 1er plan avec troubles du comportement).

Bio

NFS

- Anémie : souvent sévère, macrocytaire (généralement > 120 fl), arégénérative.
- Leucocytes normaux ou neutropénie : avec hypersegmentation nucléaire des PNN.
- Plaquettes normales ou thrombopénie : possiblement < 30 G/L avec signes hémorragiques.
- Frottis : corps de Jolly, ponctuations basophiles et anneaux de Cabot au niveau des hématies, polynucléaires hypersegmentés, plaquettes géantes = mégacaryocytes.

- Signes d'hémolyse ± schizocytes en cas de carence profonde : destruction intramédullaire d'érythroblastes.
- Dosage sérique de la vitamine B12 (avant tout traitement) : baisse variable < 200 pg/mL, non corrélé à l'anémie et aux troubles neurologiques.
- Dosage des folates sanguins : carence mixte (par malabsorption).

Myélogramme

= Indispensable sauf en cas de diagnostic évident (dosage vitaminique effondré) sur avis d'un spécialiste.
- Moelle mégaloblastique, c'est-à-dire riche en précurseurs érythroblastiques (aspect bleu en coloration MGG) dont la taille est très importante (mégaloblastes) et asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique : aspect typique des carences en vitamine B9/B12.

Des anomalies des autres lignées sont présentes, notamment des métamyélocytes géants très évocateurs.

Cause

Maladie de Biermer (50 %)

= Maladie auto-immune : gastrite atrophique fundique induisant une absence de sécrétion du FI indispensable à l'absorption de la vit B12.
- Surtout rencontrée chez la femme > 50-60 ans.
- Maladie auto-immune associée : hypothyroïdie, diabète de type 1, vitiligo…

PC

- Carence en vitamine B12.
- Gastrique : . Achlorhydrie totale histamino-résistante au tubage gastrique.
  . Dosage de gastrine augmenté par l'achlorhydrie (faux positif : IPP).
  . Dosage de FI diminué avant et après stimulation à la pentagastrine.
- Ac anti-FI sérique ou gastrique : spécifique, peu sensible (30 % de faux négatifs).
- Ac anti-cellules pariétales gastriques : sensible, peu spécifique.
- Test de Schilling (vitamine B12 radio-marquée) : n'est plus réalisé.
- Fibroscopie gastrique : gastrite atrophique fundique non spécifique.

→ Risque de cancer gastrique augmenté (adénocarcinome, tumeurs carcinoïdes) : fibroscopie répétée tous les 3 ans.

Carence d'apport

= Exceptionnelle : végétaliens stricts (aucune protéine animale), prise prolongée d'antiacide.

Malabsorption

- Chirurgie intestinale : gastrectomie, résection étendue de l'iléon terminal ou shunt.
- Anomalie de paroi digestive iléale : maladie cœliaque, maladie de Crohn étendue.
- Pullulation microbienne (consommation de vitamine B12) : chirurgie (anse borgne), diverticule, sténose.

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td></td><td>Autre cause (rare)</td><td>- Syndrome de mal-dissociation de la vitamine B12 = incapacité d'extraction de la vitamine B12 alimentaire, principalement chez le sujet âgé (diagnostic d'élimination) : gastrite atrophique, Helicobacter, insuffisance pancréatique, médicament (néomycine, metformine, IPP, antiacide au long cours).
- Infection par le bothriocéphale (parasite des poissons de lac du nord de l'Europe).
- Maladie d'Imerslund-Gräsbeck = anémie mégaloblastique congénitale.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="2">Administration parentérale de vitamine B12 = hydroxocobalamine ou cyanocobalamine : en 2 temps.
- Reconstitution des réserves : 10 injections de 1000 µg, 1 jour/2 = en 20 jours.
- Traitement d'entretien : injection IM de vitamine B12 1000 µg 1 fois tous les mois à 3 mois, à vie.
- EI : douleur/allergie au point d'injection, coloration des urines en rouge.
Vitamine B12 per os : seulement si carence d'apport, allergie à la vitamine B12 ou patient sous anticoagulant.
NFS de contrôle à 6-8 semaines avec contrôle du bilan martial.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CARENCE EN FOLATES</td><td colspan="3">= Vitamine B9 : vitamine hydrosoluble thermolabile (mauvaise résistance à la cuisson), nécessaire à la synthèse d'ADN.
- Besoin = 400 µg/j : apport alimentaire dans les légumes verts (épinards, brocolis), céréales, fruits, foie.
- Absorbé au niveau du jéjunum proximal.
- Réserves principalement hépatiques de 3 à 4 mois.</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">- Anémie macrocytaire arégénérative.
- Glossite (sans les critères de glossite de Hunter).
- Dans les 1res semaines de grossesse : anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus.</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="2">- Hémogramme, bilan d'hémolyse et myélogramme : identique à la carence en vitamine B12.
- Dosage sérique de l'acide folique diminué (< 5 µg/L).
- Dosage des folates sériques diminués.
- Dosage des folates érythrocytaires (de réserves) diminués.</td></tr>
<tr><td>Étiologie</td><td colspan="2">- Carence d'apport (cause la plus fréquente) : . Alimentation exclusivement cuite ou sans fruits et légumes crus.
. Dénutrition.
. Alcoolisme.
. Nutrition parentérale sans supplémentation en folates.
- Malabsorption intestinale : maladie de Crohn, maladie cœliaque, atteinte de la muqueuse par un lymphome ou une sclérodermie, atteinte post-radique de la région iléale terminale, pullulation microbienne…
- Médicaments : méthotrexate, cotrimoxazole, sulfamides, hydantoïne, 5-FU.
- Carence relative (besoins accrus) : . Femme enceinte, adolescent.
. Anémie hémolytique chronique.
. Dermite exfoliatrice sévère (psoriasis).</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="2">- Supplémentation orale : acide folique (Spéciafoldine®) 5 mg/jour pendant 2 à 3 semaines.
- Supplémentation parentérale : acide folinique en cas de malabsorption ou de traitement anti-folique.
- NFS de contrôle à 6-8 semaines avec contrôle du bilan martial.</td></tr>
<tr><td>/!\</td><td colspan="3">→ Éviter toute démarche transfusionnelle irréfléchie, même si l'hémoglobine est très basse (anémie progressive).
→ L'administration de folates à un patient porteur d'une carence en vitamine B12 peut aggraver les troubles neurologiques : en l'absence de résultat des dosages vitaminiques, prescrire simultanément les 2 vitamines.</td></tr>
<tr><td colspan="2">HÉMOPATHIE MALIGNE</td><td colspan="2">→ Myélogramme systématique en l'absence de cause évidente.
- Syndrome myélodysplasique ++ (anomalies qualitatives de la lignée érythroblastique).
- Envahissement médullaire.</td></tr>
</table>